

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

22 СЕН 2003

ОТДЕЛ № 13 (74)

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

129010 Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры",
пат.пов.Н.Г.Лебедевой, рег.№0112

На № 2403-223655/223 от

(21) Наш №2001117497/13(018871)

При переписке просим ссылаться на номер заявки и
сообщить дату получения данной корреспонденции

ЗАПРОС

(21) Заявка № 2001117497/13(018871)

(22) Дата подачи заявки 27.06.2001

(86) Заявка № РСТ/ DK/00664

(96) Заявка № ЕА

(71) Заявитель(и) НОВОЗИМС А/С

(51) МПК 7 C12N 9/20

(51) МКПО

Для обеспечения возможности дальнейшего рассмотрения заявки экспертиза предлагает заявителю представить материалы, документы, сведения в связи с поставленными вопросами, мнение относительно приведенных в запросе доводов, замечаний, предложений.

Ответ на запрос должен быть представлен в срок, установленный пунктом 8 статьи 21 действующей редакции Патентного закона Российской Федерации. По просьбе заявителя, поступившей до истечения этого срока, он может быть продлен при условии представления документа об уплате патентной пошлины в установленном порядке.

В случае непоступления в указанный срок ответа на запрос или при непродлении этого срока заявка признается отозванной.

ВОПРОСЫ, ДОВОДЫ, ЗАМЕЧАНИЯ, ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Экспертиза ознакомилась с материалами заявки и сообщает следующее:

К рассмотрению предложены:

1. Способ получения варианта липолитического фермента.
2. Липолитический фермент (варианты)

03		135001
----	--	--------

(см. на обороте)

В п.14 предложен к рассмотрению липолитический фермент. Однако данный пункт требует корректировки по следующим причинам:

Во-первых, как показал анализ материалов заявки, речь идет не о любом липолитическом ферменте, а о ферменте семейства *Humicola* или *Zygomycetes*. Данный признак является существенным и его целесообразно включить в независимый пункт.

Во-вторых, все указанные выше замечания, касающиеся липолитического фермента, получаемого способом по п.1, относятся также к липолитическому ферменту по п.14. Заявителю необходимо охарактеризовать фермент с помощью общепринятых характеристик, указав конкретные положения или промежутки обязательных или необязательных мутаций, согласно тому, как это будет для п.п.1-13.

Касательно липолитического фермента по п.17 экспертиза отмечает, что из уровня техники известен липолитический фермент, который имеет аминокислотную последовательность, которая, по крайней мере, на 80% гомологична аминокислотной последовательности известного липолитического фермента семейства *Humicola* или *Zygomycetes*. Такой вариант липолитического фермента известен из патента WO9205249, опубликованного 02.04.1992. Экспертиза рекомендует заявителю исключить подпункт а) из данного пункта.

В подпункте б) указаны конкретные модификации в конкретных положениях варианта липолитического фермента. Совокупность таких модификаций не известна из уровня техники.

В зависимых пунктах 19, 20 и 21 приведены модификации в положениях, не указанных в независимом п.17, что противоречит п.3.3.2.5.(3) Правил-1. Заявителю целесообразно перенести признаки пунктов 19, 20 и 21 в независимый пункт формулы или исключить данные пункты из формулы изобретения. При этом зависимые пункты 26, 29 и 37 могут быть включены в формулу изобретения в качестве зависимых только при внесении признаков пп.19 и 20 в независимый п.17. Что касается зависимых пунктов 33 и 35, то в числе указанных в них положений, в которых производится модификация, есть положения не указанные ни в независимом пункте, ни в пунктах 19 и 20. В пункте 33 это делеция в положении 268, а в пункте 35 это модификация в положении 26. Экспертиза рекомендует заявителю указать данные положения для модификаций в независимом пункте или исключить их из формулы изобретения. Остальные модификации в положениях, указанных в п.35 могут быть включены в формулу изобретения при условии внесения признаков пункта 19 в независимый п.17.

Кроме того, согласно п.3.3.2.2.(последний абзац), зависимые пункты группируются с тем независимым, которому они подчинены, включая случаи, когда для характеристики разных изобретений группы привлекаются зависимые пункты одного и того же содержания.

2. Способ получения противогастричного и противопяженного средства, включающий получение очищенной суспензии бактериофага и введение в него дополнительных компонентов, отличающийся тем, что в качестве очищенной суспензии бактериофага используют суспензию бактериофага *Helicobacter pylori* (HP-7Ф-X) №МЦКМ F-07 по п.1 с литической активностью не менее 10^9 БОЕ/мл, а в качестве дополнительных компонентов используют раствор хинозола при следующем конечном содержании ингредиентов полученного средства, мас. %:

Очищенную суспензию бактериофага <i>Helicobacter pylori</i> с литической активностью 10^{10} БОЕ/мл	10,0-20,0
1%-ный раствор хинозола	0,5-1,0
Вода	Остальное до 100%

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в средство дополнительно вводят сорбит и желатозу, полученную смесь замораживают со скоростью 0,1-3,0°C/мин до температуры ниже температуры стеклования аморфной фазы, оставшейся после кристаллизации льда, а процесс сушки средства производят лиофилизацией при следующем конечном содержании компонентов в сухом средстве, мас. %:

Сорбит	20,0-25,0
Желатоза	20,0-25,0
Хинозол	0,03-0,06
Сухая масса бактериофага	Остальное до 100%

(21) 2001127052/13 (13) А
(22) 04.10.2001

(51) 7 C 12 N 7/00, A 61 K 39/12
(72) Чепурнов Александр Алексеевич, Ефимова Ирина Васильевна, Чуев Юрий Петрович

(71) Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" Адрес для переписки: 630559, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, п. Кольцово, ГНЦ ВБ "Вектор", патентный отдел, Ю.П. Министрову

(54) ШТАММ ВИРУСА ЭБОЛА "ЗАИР Ч-15" ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(57) Штамм вируса Эбола "Заир Ч-15", используемый для проведения модельных экспериментов и приготовления диагностических и вакцинных препаратов.

(21) 2001130670/13 (13) А
(22) 12.11.2001

(51) 7 C 12 N 9/16, 9/14, C 07 K 1/36
(72) Ушакова Татьяна Александровна, Пучкова Лариса Ивановна, Полушвина Алла Фридриховна, Кувшинов Виктор Николаевич, Ретин Владимир Евгеньевич

(71) Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" Адрес для переписки: 633159, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, пгт. Кольцово, ГНЦ ВБ "Вектор", патентный отдел, Ю.П. Министрову

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНДОНУКЛЕАЗЫ РЕСТРИКЦИИ SST 12 I

(57) 1. Способ получения эндонуклеазы рестрикции Sst 12I, включающий разрушение клеток ультразвуком, термообработку при температуре не выше 60°C, центрифугирование, хроматографию на фосфоселлолозе P-11, концентрирование против 50%-ного раствора глицерина, отличающийся тем, что термообработку клеточной суспензии проводят дробно не менее чем в три этапа.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что один этап термообработки составляет 3-5 мин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что центрифугирование суспензии проводят после каждого этапа термообработки при 15000 об/мин в течение 30 мин.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что после каждого этапа термообработки суспензию охлаждают до 3-4°C.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс получения фермента проводят при pH не менее 7,4-7,5, а перед этапом хроматографии на фосфоселлолозе P-11 pH суспензии снижают до 7,0.

2403-285653/03

(21) 2001117497/13 (13) А
(22) 29.11.1999

(51) 7 C 12 N 9/20, C 11 D 3/386, A 21 D 8/04, A 23 L 1/105
(31) РА 1998 01572; РА 1999 00391; РА 1999 01481

(32) 27.11.1998; 22.03.1999; 15.10.1999
(33) DK; DK; DK
(85) 27.06.2001

(86) PCT/DK 99/00664 (29.11.1999)

(87) PCT/WO 00/32758 (08.06.2000)
(72) БОЙСЕН Кирстен (DK), СВЕЙНСЕН Аллин (DK), ФУГЛСАЙГ Клаус Кроне (DK), СХАМКАЙТ Аллант Патткар (DK), БОРК Ким (DK), ВИНН Песпер (DK), ПЕТРИИ Андреас (DK), ГЛАД Сынне Шредер (DK), БУДОЛЬФСЕН Гитте (DK)
(71) НОВОЗИМС АС (DK)

(74) Егорова Галина Борисовна Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Сивцевская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городицкий и Партнеры", ят.пов. Г.Б. Егоровой

(54) ВАРИАНТЫ ЛИПОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

(57) 1. Способ получения варианта липолитического фермента, включающий а) выбор исходного липолитического фермента, имеющего спирт-связывающий сайт, содержащий глицериновую часть в положении sn2, б) выбор в исходном липолитическом ферменте, по крайней мере, одного аминокислотного остатка, который включает, по крайней мере, один атом в пределах 10 Å от C-атома в положении sn2 глицериновой части триглицеридного субстрата в трехмерной структуре исходного липолитического фермента и субстрата; в) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка, д) обязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или не-

скольких положениях, отличающихся от положений, указанных в б), е) получение варианта со стадий а)-д), г) тестирование варианта на специфичность к субстрату; г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату; и б) продуцирование выбранного варианта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент является нативным по отношению к эукариотам, предпочтительно, грибам, а наиболее предпочтительно принадлежит к семейству *Humicola* или к семейству *Zygomycetes*.

3. Способ получения варианта липолитического фермента, предусматривающий а) выбор исходного липолитического фермента из семейства *Humicola* или семейства *Zygomycetes*, б) выбор, по крайней мере, одного аминокислотного остатка, соответствующего любой из аминокислот 20-25, 56-64, 81-85 и 255-269 в липазе *Humicola lanuginosa*, в) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка, д) обязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или нескольких положениях, отличающихся от положений, указанных в в), е) получение варианта со стадий а)-д), г) тестирование варианта на специфичность к субстрату; и г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату.

4. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что исходным липолитическим ферментом является липаза штамма DSM 4109 *Humicola lanuginosa*.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более низкое отношение активности, направленной на C₂-C₃ азидную связь в триглицериде, к активности, направленной на C₁-C₂ азидную связь в триглицериде.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент принадлежит к семейству *Humicola* или к семейству *Zygomycetes*, а предпочтительно, является липазой штамма DSM 4109 *Humicola lanuginosa*, а указанные выбранные аминокислотные остатки соответствуют аминокислотам Y21, E56, D57, V60, G61, D62, R81, S83, R84, L259, Y261 или G266 в липазе *Humicola lanuginosa*.

7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более низкое отношение активности, направленной на C₁-C₂ азидную связь в триглицериде, к активности, направленной на C₂-C₃ азидную связь в триглицериде.

8. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более высокую фосфолипазную активность.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент обладает фосфолипазной активностью ниже 50 PHLU/mg и/или имеет отношение фосфоли-

пшой активности к липазной активности ниже 0,1 PHLU/LU.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент принадлежит к семейству Humicola или к семейству Zygomycetes, а предпочтительно, является липазой штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa, а указанные выбранные аминокислотные остатки включают аминокислоты R81, R84, S83 или 263-267 (например, G266 или T267) в липазе Humicola lanuginosa.

11. Способ по любому из пп. 8-10, отличающийся тем, что указанные модификации включают вставку пептидного удлинения в С-конце, предпочтительно, содержащую 1-5 аминокислотных остатков, где первым, предпочтительно, является А, Р или D, вторым (если присутствует), предпочтительно, является V, G или R, третьим (если присутствует), предпочтительно, является V, G или R, четвертым (если присутствует), предпочтительно, является F, и пятым (если присутствует) предпочтительно, является S.

12. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что модифицированная активность выше гидролитической активности по отношению к диэтилэтоксидилглицериду.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный исходный липолитический фермент принадлежит к семейству Humicola или к семейству Zygomycetes, а предпочтительно, является липазой штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa, а выбранные аминокислотные остатки соответствуют аминокислотным остаткам 21, 23, 26, 57, 62, 81, 83, 84, 85, 266, 267 или 269 в липазе Humicola lanuginosa.

14. Липолитический фермент, который представляет собой исходный липолитический фермент, имеющий спирт-связывающий сайт, содержащий глицериновую часть в положении w2, где указанный вариант а) включает 1-20 модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в положении, которое, в трехмерной структуре исходного липолитического фермента и субстрата, находится в пределах 10 Å от С-атома в положении w2 глицериновой части триглицерида субстрата, б) обязательно включает вплоть до 10 других аминокислотных модификаций, и с) имеет модифицированную специфичность к субстрату.

15. Липолитический фермент по п.14, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент является нативным по отношению к эукариотам, предпочтительно, грибам, а наиболее предпочтительно, нативный фермент принадлежит к семейству Zygomycetes.

16. Липолитический фермент по п.15, отличающийся тем, что исходный фермент принадлежит к семейству Humicola или к семейству Zygomycetes, а предпочтительно, является липазой штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa.

17. Липолитический фермент, который а) имеет аминокислотную последовательность, которая, по крайней мере, на 80% гомоло-

гична аминокислотной последовательности известного липолитического фермента семейства Humicola или семейства Zygomycetes; б) имеет аминокислотную последовательность, которая отличается от аминокислотной последовательности известного липолитического фермента, где такие отличия включают (i) замену, делецию или инсерцию аминокислоты в положении, соответствующем A20, Y21, G23, K24, N25, V63, R81, G82, R84, A257, W260, Y261, F262 или G266 в липазе штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa; (ii) замену аминокислоты, соответствующей C268 или L269 в липазе штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa; (iii) замену, соответствующую V60G, D62E, L93K, L97Q, K98E, F, E99D, P256A, G263E, Q, R, F, N, L264A, C, P, F, G, V, I, I265L, N, F, или T267A, Q, P, S, V, E в липазе штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa; iv) вставку, соответствующую T267GS или T267GL в липазе штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa; v) пептидное удлинение в С-конце, которое представляет собой: А, Р, MD, CP, AG, DG, PG, AGG, PVGF, AGRF, PRGF, AGGF или AGGFS; vi) пептидное удлинение у С-конца из 40-50 аминокислот; или vii) усеменение в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот у С-конца; и с) имеет специфичность к субстрату, отличающуюся от специфичности известного липолитического фермента.

18. Липолитический фермент по п.17, отличающийся тем, что аминокислотная замена соответствует R84K, L, W, W260H, Q, C, G266A, C, D, N, L, I, S, T, P, V, F, W, E, K, R, Y или L269N, I, S.

19. Липолитический фермент по п.17 или 18, который дополнительно включает, по крайней мере, одно аминокислотное различие, представляющее собой замену, делецию или инсерцию, соответствующее любому из положений 22, 36-59, 61, 64, 83, 85, 91, 94, 249, 255 или 259, предпочтительно, S83T, G91A, N94D, D96S, W, F, G, Q249R или L259N, R, S, M, Q.

20. Липолитический фермент по любому из пп. 17-19, который дополнительно включает замену, соответствующую D62A, G, V, K98D, E99K, P256T, G263A или I265T, G, V.

21. Липолитический фермент по любому из пп. 17-20, который включает пептидное удлинение у N-конца по сравнению с липолитическим ферментом.

22. Липолитический фермент по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что известным липолитическим ферментом является липаза от Humicola lanuginosa.

23. Липолитический фермент по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что известным липолитическим ферментом является липаза от Rhizomucor miehei.

24. Липолитический фермент по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что известным липолитическим ферментом является липаза от Fusarium oxysporum.

25. Липолитический фермент по любому из пп. 14-24, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более низкое отношение

активности, направленной на C₁-C₂ ацильную связь в триглицериде, к активности, направленной на C₁₅-C₂₀ ацильную связь в триглицериде.

26. Липолитический фермент по п.25, который включает аминокислотную модификацию в положении, соответствующем Y21, E56, D57, V60, G61, D62, R81, S83, R84, L259, Y261 или G266 в липазе Humicola lanuginosa.

27. Липолитический фермент по любому из пп. 14-24, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более низкое отношение активности, направленной на C₁₅-C₂₀ ацильную связь в триглицериде, к активности, направленной на C₁-C₂ ацильную связь в триглицериде.

28. Липолитический фермент по любому из пп. 14-24, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой более высокую фосфолипазную активность.

29. Липолитический фермент по п.28, который включает аминокислотную модификацию в положении, соответствующем R81, R84, S85, G263, L264, 1265, G266, T267 или L269 в липазе Humicola lanuginosa, предпочтительно замену, соответствующую G263A, E, Q, R; L264A, C, P, Q; I265L, N, T; G266A, C, D, N, L, I, S, T, P, V или T267A, Q или L269N.

30. Липолитический фермент по п.28 или 29, который обладает фосфолипазной активностью, составляющей более 0,1 нмоль/мин в анализе с использованием монослоя при pH 5, описанного здесь, и/или фосфолипазной активностью более 100 PHLU/мг (предпочтительно, более 500 PHLU/мг), и/или отношение фосфолипазной активности к липазной активности более 0,1 PHLU/LU (предпочтительно, более 0,5 PHLU/LU).

31. Липолитический фермент по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент обладает фосфолипазной активностью менее 50 PHLU/мг, и/или имеет отношение фосфолипазной активности к липазной активности менее 0,1 PHLU/LU.

32. Липолитический фермент по любому из пп. 28-31, который включает пептидное удлинение в С-конце, предпочтительно, содержащее 1-5 аминокислотных остатков, где первым, предпочтительно, является А, Р или D, вторым (если присутствует), предпочтительно, является V, G или R, третьим (если присутствует), предпочтительно, является V, G или R, четвертым (если присутствует), предпочтительно, является F, и пятым (если присутствует) предпочтительно, является S.

33. Липолитический фермент по любому из пп. 28-32, который включает делецию аминокислотных остатков в положениях, соответствующих положениям C268 и L269 в липазе штамма DSM 4109 Humicola lanuginosa.

34. Липолитический фермент по любому из пп. 14-24, отличающийся тем, что модифицированная специфичность к субстрату представляет собой повышенную гидролити-

ческую активность по отношению к диэлактозилдиглицериду.

33. Липолитический фермент по п.34, который включает аминокислотную модификацию в положении, соответствующем Y21, G23, N26, O57, O62, R81, S83, R84, S85, G266, T267 или L269 в липазе *Humicola lanuginosa*, предпочтительно, включающий две или более таких модификаций, наиболее предпочтительно, дополнительно включающий, по крайней мере, одну модификацию в области "крышки".

36. Липолитический фермент по любому из пп.1 4-35, который включает модификацию в области "крышки", которая представляет собой замену отрицательно заряженного аминокислотного остатка нейтральным аминокислотным остатком или положительным заряженным аминокислотным остатком или замену нейтрального аминокислотного остатка положительно заряженным аминокислотным остатком.

37. Липолитический фермент по п.36, который включает модификацию в области "крышки" в положении, соответствующем положению G91, D96 и/или E99 в липазе *Humicola lanuginosa*, а предпочтительно, замену, которая представляет собой G91A, D96S, W, F или E99K.

38. Последовательность ДНК, кодирующая липолитический фермент по любому из пп. 14-37.

39. Вектор, включающий последовательность ДНК по п.38.

40. Трансформированная клетка-хозяин, несущая последовательность ДНК по п.38 или вектор по п.39.

41. Способ получения липолитического фермента по любому из пп. 14-37, предусматривающий а) культивирование клетки-хозяина по п.40 в условиях, способствующих экспрессии, и, предпочтительно, секретиции липолитического фермента, и б) выделение липолитического фермента.

42. Способ приготовления теста или испеченного продукта, приготовленного из теста, включающий добавление липолитического фермента по любому из пп. 14-37 в тесто, где липолитический фермент, предпочтительно, обладает фосфолипазной активностью и/или диэлактозилдиглицеридной активностью.

43. Способ по п.42, который дополнительно предусматривает добавление в тесто эстеразы и/или фосфолипазы.

44. Способ по п.42 или 43, отличающийся тем, что эстераза происходит от *Bacillus*, и, предпочтительно, представляет собой мальтозаобразующую амилазу от *B. stearothermophilus*.

45. Способ снижения содержания фосфолипидов в пищевом масле, включающий обработку масла липолитическим ферментом по любому из пп. 28-33, так, чтобы осуществлялся гидролиз большей части фосфолипидов, и отделение водной фазы, содержащей гидролизованый фосфолипид, от масла.

46. Способ улучшения фильтруемости водного раствора или суспензии углеводного источника, содержащего фосфолипид, при-

чем способ включает обработку раствора или суспензии липолитическим ферментом по любому из пп. 28-33, где раствор или суспензия, предпочтительно, содержит гидролизат крахмала, а в частности, гидролизат пшеничного крахмала.

47. Композиция моющего средства, включающая поверхностно-активное вещество и липолитический фермент по любому из пп. 14-37, где липолитический фермент, предпочтительно, обладает специфичностью по отношению к длинноцепочечным жирным кислотам, соответствующей отношению SLULU, превышающему 3.

48. Способ усиления запаха пищевого продукта, содержащего молочный жир, включающий обработку пищевого продукта липолитическим ферментом по любому из пп. 27-32 для высвобождения свободных жирных кислот, где липолитический фермент, предпочтительно, обладает специфичностью по отношению к короткоцепочечным жирным кислотам, соответствующей отношению SLULU ниже 0,3, более предпочтительно, ниже 0,2, например, ниже 0,1.

49. Способ получения варианта липолитического фермента, включающий а) выбор исходного липолитического фермента, имеющего структуру, содержащую каталитическую триаду, состоящую из активного остатка Ser, активного остатка Asp и активного остатка His, б) выбор в указанном исходном липолитическом ферменте, по крайней мере, одного аминокислотного остатка, содержащего, по крайней мере, один атом, принадлежащий к серии E, определенной в нижеследующих стадиях: i) сопоставления структуры липолитического фермента со структурой липазы 4TGL *Rhizomucor miehei*, содержащей каталитическую триаду и атом фосфора ингибитора (4TGL-inhP), для минимизации суммы квадратов отклонения между атомами каталитических триад двух структур, ii) определения набора A, состоящего из атомов липолитического фермента внутри сферы радиусом 18 Å с центром в 4TGL-inhP, iii) формирования первой плоскости, определенной 4TGL-inhP, атомом Cα активного остатка Ser исходного липолитического фермента и атомом Cα активного остатка Asp исходного липолитического фермента, и определения набора B как поднабора набора A, состоящего из атомов на той же самой стороне первой плоскости, на которой расположен атом Cα активного остатка His исходного липолитического фермента, iv) формирования второй плоскости, определенной 4TGL-inhP, атомом Cα активного остатка Ser исходного липолитического фермента и определении набора C как поднабора набора A, состоящего из атомов на противоположной стороне второй плоскости, на которой расположен атом Cα активного остатка Asp исходного липолитического фермента, v) формирования набора D, состоящего из атомов, принадлежащих к объединенным наборам B и C, и имеющего доступность к растворителю 15

или выше, и vi) формирования набора E, состоящего из аминокислотных остатков в структуре, которая содержит атом, принадлежащий к набору D, или атом, принадлежащий к объединенным наборам B и C и расположенный на расстоянии, менее, чем

3,5 Å от атома, принадлежащего к набору D, е) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену выбранного аминокислотного остатка, д) обязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или нескольких положениях, отличающихся от положений, указанных в с), е) получение варианта со стадий а)-д), и f) тестирование варианта на специфичность к субстрату, г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату, и h) продуцирование выбранного варианта.

50. Способ получения варианта липолитического фермента, включающий а) выбор исходного липолитического фермента, имеющего активный сайт, содержащий активный остаток His, б) в аминокислотной последовательности исходного липолитического фермента, выбор, по крайней мере, одного аминокислотного остатка со стороны C-конца от активного остатка His, с) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка, д) обязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или нескольких положениях, отличающихся от положений, указанных в б), е) получение варианта со стадий а)-д), f) тестирование варианта на специфичность к субстрату, г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату, и h) продуцирование выбранного варианта.

51. Способ получения варианта липолитического фермента, включающий а) выбор исходного липолитического фермента, б) выбор, по крайней мере, одного аминокислотного остатка из 10 аминокислотных остатков у C-конца, с) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену выбранного аминокислотного остатка, д) обязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или нескольких положениях, отличающихся от положений, указанных в с), е) получение варианта со стадий а)-д), f) тестирование варианта на специфичность к субстрату, г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату, и h) продуцирование выбранного варианта.

52. Способ получения варианта липолитического фермента, включающий а) отбор исходного липолитического фермента, имеющего "крышку", б) отбор, по крайней мере, одного аминокислотного остатка в "крышке", с) создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию.

делению или замену выбранного аминокислотного остатка, д) необязательно, создание модификаций, каждая из которых представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в одном или нескольких положениях, отличающихся от положений, указанных в б), е) получение варианта со стадий а)-д), ф) тестирование варианта на специфичность к субстрату, г) отбор варианта, обладающего модифицированной специфичностью к субстрату, в) продуцирование выбранного варианта.

53. Способ получения варианта липолитического фермента для использования в хлебопечении, включающий а) выбор исходного липолитического фермента, б) создание, по крайней мере, одной модификации, которая представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в липолитическом ферменте с получением варианта липолитического фермента, в) скрининг на вариант липофильного фермента, который по сравнению с исходным липофильным ферментом, имеет (i) более высокое отношение селективности для ацильных групп длинноцепочечных жирных кислот, (ii) более высокую активность по отношению к дигаллактозилдиглицериду, и (iii) более высокую фосфолипазную активность, и д) получение варианта липолитического фермента.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что исходный липолитический фермент и аминокислотные модификации выбраны так, как это было определено по любому из пп. 1-4 или 49-52.

55. Способ получения варианта липолитического фермента для использования в хлебопечении, включающий а) осуществление случайного мутагенеза последовательности ДНК, кодирующей липолитический фермент, б) экспрессию мутированной последовательности ДНК, полученной в стадии (а) в клетке-хозяине, и в) скрининг клеток-хозяев, экспрессирующих вариант липолитического фермента, который по сравнению с исходным липолитическим ферментом имеет (i) более высокое отношение селективности для ацильных групп длинноцепочечных жирных кислот, (ii) более высокую активность по отношению к дигаллактозилдиглицериду, и (iii) более высокую фосфолипазную активность, и д) получение варианта липолитического фермента.

56. Липолитический фермент, который представляет собой вариант исходного липолитического фермента, имеющего "крышку", где указанный вариант а) содержит модификацию, которая представляет собой инсерцию, делецию или замену аминокислотного остатка в области "крышки", б) имеет модифицированную специфичность к субстрату.

57. Липолитический фермент, который представляет собой вариант исходного липолитического фермента, имеющего активный сайт, содержащий активный остаток His, где указанный вариант а) содержит модификацию, которая представляет собой инсерцию, делецию или замену, по крайней мере, одного аминокислотного остатка со стороны С-конца от активного остатка His, б) имеет

модифицированную специфичность к субстрату.

58. Липолитический фермент, который представляет собой вариант исходного липолитического фермента, где указанный вариант а) содержит модификацию, которая представляет собой инсерцию, делецию или замену, по крайней мере, одной аминокислоты из 10 аминокислотных остатков у С-конца, б) имеет модифицированную специфичность к субстрату.

59. Липолитический фермент, который а) представляет собой полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая, по крайней мере, на 80% гомологична последовательности известного фермента, являющегося липофосфолипазой от *Aspergillus foetidus*, (феруловая кислота)-эстеразой от *Aspergillus niger*, (феруловая кислота)-эстеразой от *Aspergillus tubigenis* или фосфолипазой А1 от *Aspergillus oryzae*, б) по сравнению с указанным известным ферментом, содержит аминокислотную модификацию, которая представляет собой замену, делецию или инсерцию в положении, соответствующем 20-25, 56-64, 81-85, 91-98, 255-257 или 259-269 в диапазоне *Humicola lanuginosa* (nc) имеет модифицированную специфичность к субстрату по сравнению с известным ферментом.

60. Липолитический фермент по п.59, отличающийся тем, что указанная модификация находится в положении, соответствующем Y21, E36, D57, V60, G61, D62, S83, R84, G91, L93, N94, D96, L97, K98, E99, P256, W260, Y261, G263, L264, I265, G266, T267 или L269 в диапазоне *Humicola lanuginosa*.

61. Липолитический фермент по п.59 или 60, отличающийся тем, что модифицирующей является удлинение или укорочение у С-конца, предпочтительно, на 1-5 аминокислот.

62. Липолитический фермент, который представляет собой вариант исходной липазы, полученной от штамма DSM 4109 *Humicola lanuginosa*, содержащий модификации E1E, D, A+ G91G, A, S, T+ N94N, D+ D96D, G, F, W+ E99E, K+ G225G, R, K+ G263Q, N+ L264L, A, V+ I265I, T, S+ G266G, A, V, S, D, E+ T267T, A, V+ L269L, I, N, Q.

63. Липолитический фермент по п.62, который дополнительно включает SPIRR в качестве пептидного удлинения у N-конца и/или AGGF или AGGFS в качестве пептидного удлинения у С-конца.

64. Способ приготовления теста или продукта, приготовленного из теста, включающий а) тестирование, по крайней мере, одного липолитического фермента на его гидролитическую активность по отношению к С₁-С₂ ацильной связи в триглицериде, С₁₆-С₂₀ ацильной связи в триглицериде, дигаллактозилдиглицериде и фосфолипиде, б) выбор липолитического фермента, обладающего гидролитической активностью, по отношению к дигаллактозилдиглицериду и фосфолипиду, в) имеющего отношение активности, направленной на С₁₆-С₂₀ ацильную связь, к активности, направленной на С₁-С₂ ацильную связь, которое соответствует отношению SLU/LU, равному, по крайней мере, 3, и с)

добавление выбранного липолитического фермента в тесто.

(21) 2001120927/13

(13) А

(22) 27.07.2001

(51) 7 C 12 N 9/72, 15/58, 1/21

(72) Гурской Ярослав Георгиевич, Белогуров Анатолий Александрович, Бибилашвили Роберт Шалвович, Григорьева Наталья Викторовна, Дельвер Евгений Петрович, Минашвили Михаил Михайлович

(71) Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственное предприятие "Техноген".

Адрес для переписки: 121552, Москва, ул. 3-я Череповская, 15А, ООО "Техноген".

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК, РЕКОМБИНАНТНАЯ ПЛАЗМИДА, ШТАММ ПРОДУЦЕНТ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) 1. Модифицированный активатор плазминогена урокиназного типа, обладающий пониженной чувствительностью к ингибитору плазминогена I типа и имеющий введённую аминокислотную последовательность SEQ ID NO 1.

2. Фрагмент ДНК, кодирующий модифицированный активатор плазминогена урокиназного типа по п.1 и имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO 2 или аналогичную последовательность, обусловленную вырожденностью генетического кода.

3. Рекombинантная плазмидная ДНК pUABC34 для экспрессии модифицированного активатора плазминогена урокиназного типа (МАПУТ) по п.1, имеющая размер 4539 п.н. и содержащая следующие конструктивные элементы: фрагмент ДНК, кодирующий МАПУТ и имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO 2, содержащую 2 участка узнавания рестриктазой NcoI и 2 участка узнавания рестриктазой NdeI; искусственную межгенную последовательность МГП14 и ген tPHK Arg; ген устойчивости к ампициллину и ген бета-лактамазы; участок начала репликации и его регуляторную область; lac-промотор.

4. Штамм бактерий *Escherichia coli* ВКПМ В-8145 - продуцент модифицированного активатора плазминогена урокиназного типа.

5. Способ получения модифицированного активатора плазминогена урокиназного типа по п.1, заключающийся в том, что культивируют клетки штамма-продуцента *Escherichia coli* ВКПМ В-8145 в условиях, обеспечивающих экспрессию МАПУТ, и выделяют из них целевой продукт.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая тромболитическим действием, включающая действующее вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве действующего вещества она содержит модифицированный

27 НОЯ 2002

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)ОТДЕЛ №13
☑ (74)ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИБережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр. 3,

ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры",

На № 2403-223655/223 от 28.10.02

пат. пов. Н.Г.Лебедевой, рег. № 112

(21) Наш № 2001117497/13(018871)

При перетиске просим ссылаться на номер заявки и
сообщить дату получения данной корреспонденции

Date G&P: 03/12/2002



0000579169

УВЕДОМЛЕНИЕ

о рассмотрении ходатайства о проведении экспертизы заявки на изобретение по существу

По результатам рассмотрения Вашего ходатайства о проведении экспертизы заявки по существу, поступившего 28.10.02, уведомляем Вас о том, что:

- 1 экспертиза заявки по существу будет проведена в отношении
независимого(ых) пункта(ов) формулы изобретения,
 принятой к рассмотрению по результатам проведения формальной экспертизы.
 представленной , после завершения формальной экспертизы.
- 2 экспертиза заявки по существу будет проведена после завершения проводимого в настоящее время
информационного поиска.
- 3 экспертиза заявки по существу проводится в отношении пунктов 1, 14 и 17
формулы изобретения в соответствии с указанием заявителя от 28.10.02
Такое указание экспертиза расценивает как изменение формулы изобретения с исключением из нее
независимых пунктов, не подлежащих экспертизе.
В дальнейшем при представлении просьбы о включении в формулу изобретения исключенных
Вами ранее независимых пунктов необходимо будет одновременно представить текст измененной
формулы изобретения и уплатить соответствующие пошлины.
- 4 для решения вопроса о том, считать ли Ваше ходатайство поданным заявителем или третьим лицом,
Вам необходимо представить запрашиваемые документы (см. на обороте).
- 5 для удовлетворения ходатайства Вам необходимо в двухмесячный срок с даты получения настоящего
уведомления:
 представить документ, подтверждающий уплату пошлины за проведение экспертизы заявки по су-
ще-
ству в размере
 в связи с поступлением просьбы о включении в формулу изобретения пунктов, отсутствовавших в ра-
нее предложенной заявителем и принятой к рассмотрению формуле, представить документ, подтвер-
ждающий уплату пошлины за внесение изменений в материалы заявки по инициативе заявителя в раз-
мере
 представить документ, подтверждающий наличие оснований для
 освобождения от уплаты пошлины уменьшения размера пошлины
 привести в соответствие сумму уплаченной пошлины с количеством независимых пунктов форму-

03	ЭСЗ 28.10.02	136401
----	--------------	--------

- документ, подтверждающий доплату пошлины до установленного размера (Вами уплачена сумма)
- либо измененную формулу изобретения, содержащую независимых пунктов в соответствии с уплаченной суммой пошлины (указать количество)
- либо измененную формулу изобретения и документ, подтверждающий уплату пошлины за проведение экспертизы заявки по существу в отношении количества независимых пунктов представленной формулы
- либо указать, в отношении каких независимых пунктов формулы изобретения, принятой к рассмотрению ранее, должна быть проведена экспертиза заявки по существу (в этом случае такое указание будет расценено как изменение формулы изобретения с исключением из нее независимых пунктов, не подлежащих экспертизе по существу).

6

ходатайство не может быть удовлетворено в связи с тем, что:

- не представлен документ, подтверждающий уплату установленной пошлины за проведение экспертизы заявки по существу.
- пошлина уплачена ранее чем за 3 месяца до подачи ходатайства.
- уплаченная сумма пошлины недостаточна для проведения экспертизы заявки по существу в отношении (указать количество) пунктов формулы изобретения.

Производство по данному ходатайству прекращено, однако в течение трех лет с даты подачи заявки может быть подано новое ходатайство о проведении экспертизы заявки по существу.

- по заявке принято решение об отказе в выдаче патента по результатам формальной экспертизы
- заявка отозвана заявка признана отозванной заявка считается отозванной

7

ходатайство считается неподанным в связи с тем, что другим лицом подано ходатайство, имеющее более раннюю дату поступления.

8

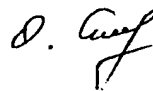
ходатайство о проведении экспертизы заявки по существу может быть принято во внимание, если будет представлен подтвержденный организацией связи документ о сдаче его на почту не позднее

Ставим Вас в известность о том, что:

- излишне уплаченная сумма пошлины по ходатайству заявителя (лица, уплатившего пошлину) в установленном порядке может быть возвращена либо, если срок с даты уплаты до даты подачи такого ходатайства не превышает трех месяцев, по просьбе ходатайствующего лица засчитана в счет уплаты других пошлин.
- данное уведомление является повторным напоминанием о необходимости представления отсутствующих документов. В случае их непредставления в установленный срок производство по ходатайству о проведении экспертизы заявки по существу от будет прекращено.

Обращаем Ваше внимание на то, что уплачиваемая сумма должна соответствовать размеру пошлины, установленному на дату уплаты.

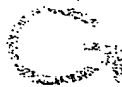
Главный государственный патентный эксперт
отдела пищевой, сельскохозяйственной и
биотехнологической промышленности



О.В.Скородумова
240 64 07

Скуратовская 240 61 49

Москва
Санкт-Петербург
Нижний Новгород
Краснодар
Самара
Екатеринбург
Киев (Украина)



ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ

Практикующие с 1959 года

Патенты
Товарные знаки
Промышленные образцы
Авторское право
Лицензионные договоры
Судебные споры

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ (ФИПС)
123995, ГСП-5, МОСКВА-Г-59,
БЕРЕЖКОВСКАЯ НАБ., Д.30, К.1

Заведующему отделом: **ПИЩЕВОЙ, СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ И
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
ФЕДОРОВОЙ В.С.**
г-ну(г-же)

Дата: 28 октября 2002 г
Наш номер: 2403-223655/223

Кас. заявки РФ 2001117497/13

В соответствии со статьей 21, пункт 7 "Патентного закона Российской Федерации" просим
провести экспертизу по существу данной заявки по независимым пунктам формулы
изобретения 1, 14, 17 и связанным с ними зависимым пунктам.
Государственная пошлина оплачена.

ЛЕБЕДЕВА Н.Г.
Патентный поверенный, рег. № 112.

Приложение: платежное поручение

Договор № 137 АС-2002/9099 от 11 марта 2002 г.

ПОРУЧЕНИЕ 9099
НА СПИСАНИЕ ПОШЛИНЫ С АВАНСОВОЙ СУММЫ
от 28 октября 2002 г

ООО Юридическая фирма Городисский и Партнеры порукает ФИПС списать средства с его авансового счета	
Заявка № 2001117497/13	№ дела : 2403-223655/223
Патент №	
Объект охраны – изобретение	
Заявитель (автор) НОВОЗИМС А/С Крогсхойвай 36, ДК-2880 Багсваер	
За проведение экспертизы по существу	сумма 624 Долл. США
Патентный поверенный ЛЕБЕДЕВА Н.Г.. Рег. номер 112	
М.П.	

Клиент - RU92002



ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"
Россия, 129010 Москва, ул. Б. Славская, 25, стр.3

e-mail: pat@gorodissky.ru
http://www.gorodissky.ru

Телефон: +7 (095) 937 6116 / 6109
Факс: +7 (095) 937 6104 / 6123

NZAS-0015856

03/223

Ф И П

Форма № 91ИЗ, ПО-2001

17 ОКТ 2001

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

(74) ОТАЕЛ № 20

**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ**
Березжковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25,
строение 3, ООО «ЮРИДИЧЕСКАЯ
ФИРМА ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ»
пат.пов.Г.Б.Егоровой, рег. № 513

На № 2420-223655/22 от 11.10.2001

(21) Наш №2001117497/13(018871)

При переписке просим ссылаться на номер заявки и
сообщить дату получения данной корреспонденции

УВЕДОМЛЕНИЕ

о положительном результате формальной экспертизы

Формальная экспертиза по данной заявке завершена.

- 1. Приоритет *(дата)* установлен в соответствии с пунктом 1 статьи 19 Патентного закона Российской Федерации от 23.09.1992, введенного в действие 14.10.1992 (далее - Закон).
- 2. Ваша просьба об установлении приоритета по дате, указанной в заявлении о выдаче патента, будет рассмотрена в процессе экспертизы заявки по существу.
- 3. Экспертиза заявки по существу будет проведена при поступлении соответствующего ходатайства, которое может быть подано в течение трех лет с даты поступления заявки на изобретение в Патентное ведомство (п. 7 ст. 21 Закона).
- 4. Дополнительные материалы (Ваш исх. № *от*) в части, изменяющей сущность заявленного изобретения (промышленного образца), на основании пункта 2 статьи 21 (п. 2 ст. 24) Закона не могут быть приняты во внимание при рассмотрении заявки.
- 5. Формальная экспертиза проведена в отношении 1-64 пункта (ов) формулы в соответствии с размером уплаченной пошлины. Экспертиза заявки по существу в последующем может быть осуществлена в отношении изобретений, содержащихся в пункте (-ах) формулы, в отношении которого (-ых) проведена формальная экспертиза.
- 6. Ходатайство о проведении экспертизы заявки по существу поступило *(указать дату)*
 - Результаты его рассмотрения будут сообщены Вам дополнительно.
 - Для его рассмотрения Вам необходимо представить документ, подтверждающий уплату пошлины в установленном размере *(заполняется в случае подачи ходатайства заявителем).*
- 7. Ходатайство о предоставлении льготы по уплате пошлины: удовлетворено не удовлетворено
- 8. Ходатайство о досрочной публикации сведений о заявке поступило и будет учтено.

Ведущий государственный патентный
эксперт отдела формальной экспертизы

Н.К.Николаенко
240 33 41

(см. из оборота)

64	ДПМ 11.10.2001	3 9516	200204
----	----------------	--------	--------

Информация о дальнейшем делопроизводстве - 23 ОКТ 2001 61-38

NZAS-0015857



GORODISSKY & PARTNERS

Since 1959

PATENTS
TRADEMARKS
DESIGNS
COPYRIGHT
LICENSING
LITIGATION

Moscow

Dip. Eng. Valery Medvedev, PA^{1,2}, TMA¹, DA¹
 Dr. Econ. Anatoly Pavlovsky, PA^{1,2}
 Dip. Eng. Sergey Dudushkin, PA^{1,2}, TMA¹, DA¹
 Dip. Econ. Anatoly Shaikhov, TMA¹
 Dip. Eng. Natalia Lebedeva, PA^{1,2}
 Dip. Eng. Elena Tomskaya, PA^{1,2}
 Dip. Eng. Yuri Kuznetsov, PA^{1,2}, TMA¹
 Dip. Law. Vladimir Biriulin, L, PA¹
 Dip. Ling. Galina Egorova, PA¹
 Dip. Ling. Ludmila Khrushina, PA^{1,2}, TMA¹, DA¹
 Dip. Eng. Alexander Vasilata, DA¹, PA¹, TMA¹
 Dip. Chem. Irina Speshikova, PA^{1,2}
 Dip. Chem. Elena Nazina, PA^{1,2}
 Dip. Ling. Irina Korzun, TMA¹
 Dip. Eng. Sergey Dorofeev, PA^{1,2}, TMA¹
 Dip. Eng. Evgeny Emelianov, PA^{1,2}
 Dip. Eng. Vladimir Mescheriakov
 Dip. Eng. Alexander Mits, PA¹

Dip. Eng. Valery Kalinovskiy, TMA¹, PA¹
 Dr. Law. Mikhail Gorodissky, L, PA^{1,2}, TMA¹, DA¹
 Dip. Law. Igor Babkovskiy, L, PA¹, TMA¹

St-Petersburg

Dip. Eng. Viktor Stankovsky, PA¹
 Dip. Eng. Valeria Nazarova, TMA¹
 Dip. Eng. Natalia Potanina, PA¹
 Dip. Eng. Elena Chugorina
 Dip. Law. Maria Nosova, L

N. Novgorod

Dip. Eng. Irina Shishko
 Dip. Law. Oleg Khruyov, L

Krasnodar

Dip. Eng. Tatiana Titova
 Dip. Law. Alexander Kozlov, L

Samara

Dip. Ling. Galina Strebkova
 Dip. Eng. Ludmila Petrova, PA¹

Ekaterinburg

Dip. Eng. Sergey Egorov
 Dip. Eng. Nina Andreeva, PA¹
 Dip. Eng. Ekaterina Glebova

Kiev (Ukraine)

Dip. Eng. Nina Moshinskaya, L, PA¹, TMA¹, DA¹
 Dip. Ling. Sergey Novikov, L, PA¹, TMA¹, DA¹
 Dip. Ling. Yuliya Grabovska, L, TMA¹, DA¹, PA¹
 Dip. Eng. Natalia Breus, L, PA¹, DA¹, TMA¹

Moscow
 St-Petersburg
 N. Novgorod
 Krasnodar
 Samara
 Ekaterinburg
 Kiev (Ukraine)

L - Lawyer
 PA - Patent Attorney
 TMA - Trademark Attorney
 DA - Design Attorney
 1 - Russia
 2 - Eurasian Patent Attorney
 * - Ukraine
 * - Consultant

18992056
 NOVOZYMES A/S
 PATENTS
 KROGSHOEJVEJ 36
 DK-2880 BAGSVAERD
 DENMARK
 Att. Mrs. Susan Reffelt Hansen, PCT/DK 99/00664

Date 10/10/2001 our ref
 your ref
 country
 appl. No
 pat. No

In the name of
 NOVOZYMES A/S

Dear Sirs,

With reference to our letter of September 26, 2001 please be informed that we paid an Official fee in the amount of 30 US\$.

Enclose please find a copy of our response as filed and our invoice for the work done.

Yours sincerely,

Natalia G. Lebedeva
 Patent Attorney
 Chief of Chemistry, Medicine &
 Biotechnology department

SLK 01 10 16

Reference	Country
Agent	Short title
2403-223655.223 5559.204-RU Russian Federation 2001117497	16. OKT. 2001
Action	Term
16. OCT 2001	-
LiTo	

Address:
 Law firm "Gorodissky & Partners" Ltd.
 B. Spasskaya str., 25, stroenie 3, Moscow 129010, Russia

Telephone:
 +7 (095) 937 6116 / 6109

Fax:
 +7 (095) 937 6104 / 6123

Internet:
 E-mail: pat@gorodissky.ru
 http://www.gorodissky.ru

NZAS-0015858

Law firm "Goroditsky & Partners" Ltd.
 B. Spasskaya str. 25, entrance 3
 Moscow 129010, Russia
 Telephone: +7 (095) 937 6116 / 6109
 Fax: +7 (095) 937 6104 / 6123
 E-mail: part@goroditsky.ru
 http://www.goroditsky.ru



GORODITSKY
 & PARTNERS

Since 1959

PATENTS
 TRADEMARKS
 DESIGNS
 COPYRIGHT
 LICENSING
 LITIGATION

<p>NOVOZYMES A/S PATENTS KROGSHOEJVEJ 36 DK-2880 BAGSVAERD DENMARK Att.Mrs.Susan Reffelt Hansen, PCT/DK 99/00664</p>	<p><i>your ref</i> 5559.204-RU <i>our ref</i> 2403-223655.223 <i>appl.No</i> 2001117497 in Russian Federation <i>pat.No</i> NOVOZYMES A/S <i>In the name of</i></p>
---	---

INVOICE 225984		Date - 10/10/2001
	Total, USD	
OFFICIAL FEE	30.00	
PREPARING AND FILING RESPONSE	50.00	
PATENT OFFICE SERVICE FEE	5.00	
POSTAGE AND OTHER EXPENSES	5.00	
Total USD		90.00

The payment should be effected within 30 days. Please always quote our invoice number.
 The invoice can be paid either by remittance (bank transfer) or by check. Please note our ACCOUNT:
 4070284010000000020 with DEUTSCHE BANK Ltd., Moscow (SWIFT: DEUTRU33MM)

Client code 18992056

Jetu 01 10 16

ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"
Россия, 129010 Москва
ул. Б. Славская, 23, стр.3
Телефон: +7 (095) 937 6116 / 6109
Факс: +7 (095) 937 6104 / 6123
E-mail: pat@gorodissky.ru
http://www.gorodissky.ru



**ГОРОДИССКИЙ
И ПАРТНЕРЫ**

Практикующие с 1959 года

ПАТЕНТЫ
ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ
ПРОМЫШЛЕННЫЕ ОБРАЗЦЫ
АВТОРСКОЕ ПРАВО
ЛИЦЕНЗИОННЫЕ ДОГОВОРЫ
СУДЕБНЫЕ СПОРЫ

09092002
РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ
СОБСТВЕННОСТИ (ФИПС)
123995, ГСП-5, МОСКВА-Г-59,
БЕРЕЖКОВСКАЯ НАБ., Д.30, К.1

Заведующему отделом: **ФОРМАЛЬН.(ПРЕДВАРИТ.) ЭКСПЕРТ.**
г-ну **ЖУРАВЛЕВУ А.Л.**

Дата: 10/10/2001

Наш номер: 2403-223655.223

Кас. заявки РФ 2001117497.20

В ответ на Ваш Запрос от 19.09.2001 сообщаем, что заявитель согласен оплатить пошлину в размере 30US\$.

ЛЕБЕДЕВА Н.Г.,
Патентный поверенный
Начальник отдела ХИМИИ, МЕДИЦИНЫ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Приложение: платежное поручение

Договор No 72/АС-99/9099 от 6 апреля 1999 г.

ПОРУЧЕНИЕ 9099

на списание пошлины с авансовой суммы
от 10/10/2001

ООО "ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ" поручает ФИПС списать средства с его авансового счета.

Заявка N 2001117497

№ дела 2403-223655/223.

Патент N

Спец. пошлина

сумма 30 \$ Код пошлины _____

Патентный поверенный **ЛЕБЕДЕВА Н.Г.**
Рег. № 0112

(подпись)

М.П.

NZAS-0015860

Bolshaya Spasskaya str., 25, stroenie 3
 Moscow 129010, Russia
 Telephone: +7 (095) 937 6116
 Fax: +7 (095) 937 6104 / 6123
 E-mail: pat@gorodissky.ru
 http://www.gorodissky.ru



301010218 PATENTS
 TRADEMARKS
 DESIGNS
 COPYRIGHT
 LICENSING
 LITIGATION

ATT:
 ACCOUNTS
 DEPT.

Reference	9 July, 2001	Country
Agent	Z-2880 SLK	2331
Action	18. JUL 2001	Term

18992056

NOVOZYMES A/S, PATENTS, KROGSHOEJVEJ
 BAGSVAERD, DENMARK

Dear Sirs,

ALL Invoices included in the enclosed Statement still remain unsettled and should be paid URGENTLY

in favour of "GORODISSKY & PARTNERS Ltd" IN EXACT accordance with the following instructions:

Your firm's wire transfers in our favour should be provided to our Account in DEUTSCHE BANK Ltd., MOSCOW

Detailed requisits are the following:

Our bank requisits remain valid as:

Beneficiary: GORODISSKY & PARTNERS Ltd, Account N 4070284010000000020
 with DEUTSCHE BANK Ltd, Moscow, SWIFT: DEUTRU MM

Bank Adress: 129090 Moscow, Shepkina str. 4

Corresponding Account N 04411202 with BANKERS TRUST COMPANY, SWIFT: BKTRUS 33,
 130 Liberty Street NEW YORK, NY 10006

In case You prefer to pay by cheques you should send them directly to our Moscow office:
 Bolshaya Spasskaya Str. 25, stroenie 3, Moscow 129010, Russia.

"GORODISSKY & PARTNERS Ltd" should be indicated as a Payee on each cheque.

Yours faithfully,

Financial Director, Partner

A. Shalikhov

Chief Accountant

A. Sytnik

Statement of account as to 30.06.2001

(Client N : 18992056)

Invoice N	Date	Our ref.	Your ref.	Amount
USD				
201808	28.05.01	03-223083	5636.204-RU	60.00 USD
		Patents or trade marks details: RU PAT.APL 2001104343		
207909	27.06.01	20-223655	5559.204-RU	6,269.00 USD
		Patents or trade marks details: RU PAT.APL		

SUBTOTAL IN USD : 6,329.00 USD

Bolshaya Spasskaya Str., 25, stroenie 3, Moscow 129010, Russia
 Phone: +7 (095) 937 6116 Fax: +7 (095) 937 6104/23 E-mail: pat@gorodissky.ru Internet: http://www.gorodissky.ru

NZAS-0015861

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.